



2

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **26 SEP. 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+Planché', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 27 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0212018 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 27 SEP. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'ORÉAL Catherine LHOSTE - DIPI 6, rue Bertrand Sincholle 92585 CLICHY cedex	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02281/CL			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
		N°	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé hétérocyclique ou de l'un de ses sels pour stimuler ou induire la pousse des cheveux et/ou freiner leur chute			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'ORÉAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	14, rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.77.60	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.79.70	
Adresse électronique (facultatif)			

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2



Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 27 SEPT 2002

LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0212018

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 260893

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

OA02281/CL

6 MANDATAIRE

Nom

LHOSTE

Prénom

Catherine

Cabinet ou Société

L'ORÉAL

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

4412

Adresse

Rue

6 rue Bertrand Sincholle

Code postal et ville

92585

CLICHY Cedex

N° de téléphone (facultatif)

01.47.56.77.60

N° de télécopie (facultatif)

01.47.56.79.70

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui☒ Non

Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒☐

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques

☐ Oui☒ Non**9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)

Catherine LHOSTE

27 Septembre 2002

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

5 L'invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'un composé hétérocyclique et plus spécialement d'un phényl-furanne, d'un phényl-thiophène, d'un phényle-pyrrole dans une composition destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute. Elle se rapporte en outre à un procédé de traitement cosmétique destiné à stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.

10 La croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux et de leur environnement matriciel. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

15 A la phase anagène (phase active ou de croissance), qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines. Au cours de cette phase, le cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

20 La phase terminale ou phase télogène, qui dure quelques mois, correspond à une phase de repos du follicule et le cheveu finit par tomber. A la fin de cette période de repos, un nouveau follicule est régénéré, sur place, et un autre cycle recommence.

25 La chevelure se renouvelle donc en permanence et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, 10% environ sont au repos et seront remplacés en quelques mois.

30 La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal. Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

35 En outre, différentes causes peuvent entraîner une perte importante, temporaire ou définitive, des cheveux. Il peut s'agir de chute et d'altération des cheveux au décours d'une grossesse (post partum), au cours d'états de dénutrition ou de déséquilibres alimentaires ou encore au cours d'états d'asthénie ou de dysfonctionnement hormonal comme cela peut être le cas au cours ou au décours de la ménopause. Il peut également s'agir de chute ou d'altérations des cheveux en relation avec des phénomènes saisonniers.

40 Il peut s'agir également d'une alopecie, qui est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire entraînant dans un premier temps l'accélération de la fréquence des cycles au détriment de la qualité des cheveux, puis de leur quantité. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté. Des zones
45 sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopecie diffuse du vertex.

50 Le terme alopecie recouvre aussi toute une famille d'atteintes du follicule pileux ayant pour conséquence finale la perte définitive, partielle ou générale des cheveux. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénique. Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement, il s'agit alors d'alopecie andro-chrono-génétique ; cette forme d'alopecie concerne notamment les hommes.

Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique, la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.

5 Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique inflammatoire, telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéïques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

10 On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'alopécie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

15 Dans cette optique, on a déjà proposé un grand nombre de compositions comprenant des actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 0353123, EP 0356271, EP 0408442, EP 0522964, EP 0420707, EP 0459890, EP 0519819.

20 Des études cliniques ont démontré que des analogues de PGF2- α avaient la propriété de provoquer la croissance de poils et de cils chez l'homme et chez l'animal (Murray A. and Johnstone MD, 1997. *Am. J. Opht.*, 124(4), 544-547. Chez l'homme, des essais réalisés sur le cuir chevelu ont montré qu'un analogue de prostaglandine E2 (le viprostol) avait la propriété d'augmenter la densité capillaire (Roenigk HH., 1988. *Clinic Dermatol*, 6(4), 119-121).

25 Par ailleurs, le brevet WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines, destinées à lutter contre la chute des cheveux chez l'homme. Les prostaglandines du type A2, F2 α et E2 sont mentionnées comme préférées.

30 Cependant, les prostaglandines sont des molécules au temps de demi-vie biologique très court et agissant de façon autocrine ou paracrine, ceci traduisant le caractère local et labile du métabolisme des prostaglandines (Narumiya S. et al., 1999, *Physiol. Rev.*, 79(4), 1193-1226).

35 Il apparaît donc comme important, pour maintenir et/ou augmenter la densité capillaire chez l'homme de préserver les réserves endogènes de PGF2- α comme de PGE2 des différents compartiments du follicule pileux ou de son environnement cutané proche.

40 Une solution donnant de bons résultats est l'utilisation de composés inhibiteurs de lipoxygénase et/ou inducteurs de la cyclo-oxygénase en vue de favoriser la croissance des cheveux ; une hypothèse est que l'utilisation de tels composés oriente le métabolisme des acides gras vers la synthèse endogène de prostaglandines de préférence à d'autres voies.

45 Toutefois, pour améliorer encore les résultats, il serait souhaitable de pouvoir prolonger l'activité des prostaglandines impliquées dans la croissance et le maintien du cheveu en vie.

50 Il est par ailleurs bien connu que les programmes de différenciation des kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux sont clairement différents. Ainsi, il est connu que les kératines de la tige pileuse présente une famille (Langbein et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276 : 35123-35132) distincte de celle exprimée dans l'épiderme, que les marqueurs de différenciation tels que les kératines K₁ et K₁₀ ne sont pas exprimés dans le follicule

55

pileux et en particulier dans la gaine externe (Lenoir et al., 1988, Dev. Biol. 130 : 610-620), que la trichohyaline (O'Guin et al., 1992, J. Invest. Dermatol. 98 : 24-32) et la kératine K6irs (Porter et al., 2001, Br. J. Dermatol. 145 : 558-568) sont exprimées dans le follicule pileux en particulier dans la gaine interne mais pas dans l'épiderme, et que la cyclo-oxygénase de type 1, si elle est exprimée dans l'épiderme, ne l'est pas dans les kératinocytes du follicule pileux mais dans la papille dermique (Michelet. et al., 1997, J. Invest. Dermatol. 108 : 205-209).

De manière surprenante, le demandeur a maintenant mis en évidence qu'une enzyme spécifiquement impliquée dans la dégradation de ces prostaglandines est présente dans la papille dermique du cheveu, qui est un compartiment déterminant pour la vie du cheveu. En effet, le demandeur a maintenant prouvé la présence de 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase (15-PGDH en abréviation) à ce niveau. Il a en outre montré que l'inhibition de la 15-PGDH a un effet bénéfique sur la croissance pileuse.

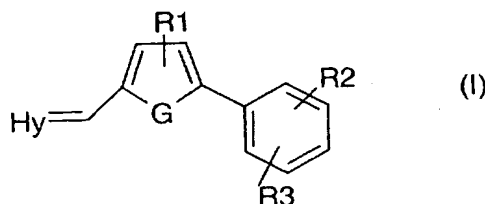
C'est pourquoi la présente invention se rapporte à une composition de soin ou de traitement capillaire contenant au moins un inhibiteur particulier de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase et un milieu physiologiquement acceptable.

La 15-PGDH est une enzyme clé dans la désactivation des prostaglandines, en particulier de la PGF2- α , et de la PGE2, qui sont des médiateurs importants de la croissance et la survie du cheveu. Elle répond à la classification EC 1.1.1.141 et est NAD⁺ dépendante. Elle a été isolée de rein de porc ; on a notamment observé son inhibition par une hormone thyroïdienne, la tri-iodo thyronine, à des doses très supérieures aux doses physiologiques.

Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser un inhibiteur de 15-PGDH pour maintenir et/ou augmenter la densité capillaire et/ou pour réduire l'hétérogénéité des diamètres de cheveux chez l'homme. Par augmenter la densité capillaire, on entend augmenter le nombre de cheveux par cm² de cuir chevelu.

Le demandeur a trouvé que certains composés hétérocycliques et notamment certains phényl-furannes, phényl-thiophènes, phényl-pyrroles, salifiés ou non sont d'une façon surprenante dotés d'une activité favorable à l'amélioration de la densité capillaire. Il a par ailleurs trouvé que ces composés sont des inhibiteurs de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou

- insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 5 - G représente O, S, NH ;
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀',
- 10 NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié
- 15 ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux des êtres humains et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.
- 20 L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire
- 25 d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.
- En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain ou pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain destinée à ou pour traiter l'alopecie androgénique. Ainsi, cette composition permet de maintenir en bon état la chevelure et/ou lutter contre la chute naturelle des cheveux des hommes.
- 30
- 35 L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la fabrication d'une composition destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase
- 40 chez l'être humain.
- Par inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase, on entend un composé de formule (I) qui soit peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de PGF₂-α ou de PGE₂. Selon un mode
- 45 particulier de mise en œuvre de l'invention, l'inhibiteur de la 15-PGDH n'est peu ou pas inhibiteur de la prostaglandine synthase (PGF synthase).
- En effet, le demandeur a maintenant trouvé, de façon inattendue, que la PGF synthase est également exprimée dans la papille dermique. Le maintien d'une quantité efficace de prostaglandines au site d'action résulte donc d'un équilibre biologique complexe
- 50 entre la synthèse et la dégradation de ces molécules. L'apport exogène de composés inhibant le catabolisme sera donc moins efficace si cette activité est combinée à une inhibition de la synthèse.

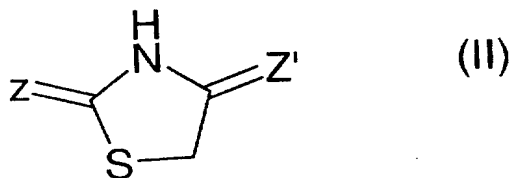
Avantageusement, les composés de formule (I), salifiés ou non, présentent une activité inhibitrice de la 15-PGDH supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase. En particulier, le rapport entre les concentrations inhibitrices de 50% de l'activité enzymatique respectivement de la PGF synthase IC_{50sf} , et de la 15-PGDH IC_{50dh} , est d'au moins 3:1, avantageusement supérieur ou égal à 5:1. Les composés préférés de l'invention présentent un ratio IC_{50sf}/IC_{50dh} supérieur ou égal à 10:1.

Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme neutre, acide ou basique que sous forme de sels.

"Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou un mélange d'isomères cis/trans. En particulier, l'hétérocycle Hy peut être en position cis ou trans de la double liaison adjacente.

Selon l'invention, le ou les hétéroatomes de Hy peuvent être O, N, S, P, Si, Se et en particulier O, N, S. Il peut être saturé ou insaturé. En outre, il peut comporter 4, 5, 6 ou 7 atomes et une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thio-carbonyle ou les deux, le carbone de ces fonctions faisant partie de l'hétérocycle.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, Hy représente un cycle aromatique à 5 atomes comportant comme hétéroatome le soufre, l'azote et leurs associations. En outre, cet hétérocycle Hy comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle. A titre d'exemple, cet hétérocycle présente la formule (II) suivante :



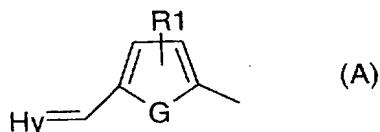
où Z, Z' représentent indépendamment S ou O. Avantageusement, Z et Z' représentent l'oxygène, ce qui correspond à un cycle 1,3-thiazolidine-2,4-dione.

Selon l'invention, les cycles employés comme substituant (S_1) comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. De plus, ces cycles peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle de même structure chimique ou non.

Comme cycles carbonés saturés utilisables on peut citer le radical cyclopentyle ou cyclohexyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiazole. Comme cycles carbonés insaturés, on peut citer le radical phényle, naphtyle. En outre, ces cycles peuvent être substitués par un substituant ayant la définition indiquée ci-dessus pour R ou R_0 .

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. Ce sont des phényl-furannes, phényl-thiophènes ou phényl-pyrroles. En outre, R_1 peut être situé en position 3 ou 4, en considérant G en position 1 de l'hétérocycle à 5 atomes. Par ailleurs, R_2 et R_3 peuvent être situés en toute position du

cycle phényle les portant et en particulier en position para ou méta de la partie (A) suivante :



5 De préférence, R_1 représente un atome d'hydrogène.

Avantageusement, l'un au moins des R_2 et R_3 représentent CF_3 ou $COOR_0$ avec R_0 valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C_1-C_{20} et mieux en C_1-C_{10} . Comme exemple de radical alkyle utilisable, on peut citer méthyle, éthyle, tertio-butyle, iso-propyle, n-butyle, n-hexyle. En particulier $COOR_0$ représente $COOH$ ou $COOCH_2-CH_3$. En particulier, R_2 représente $COOH$ et R_3 représente H ; R_2 représente $COOCH_2-CH_3$ et R_3 représente H ; ou R_2 et R_3 représentent CF_3 .

15 Par sels de composé de formule (I) on entend selon l'invention les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

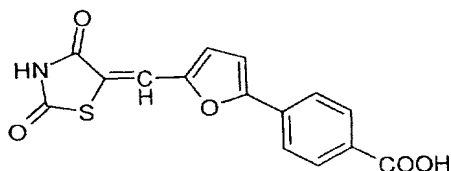
Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}) et de manganèse (Mn^{2+}) ; les hydroxydes et les carbonates.

20 Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane.

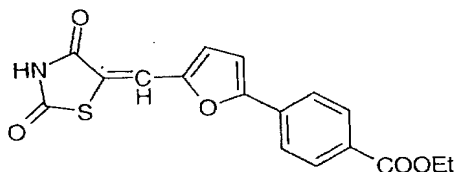
25 Comme exemples de composés hétérocycliques de formule (I) utilisables dans l'invention on peut citer les composés suivants :

Composé 1 :

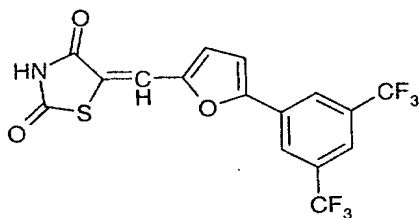
30



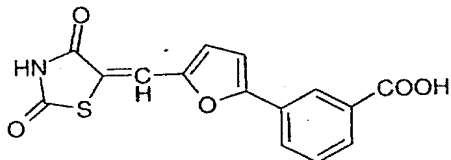
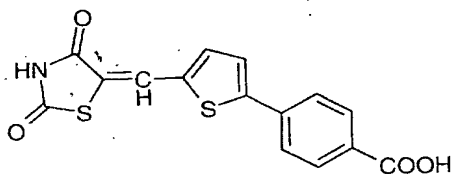
Composé 2 :



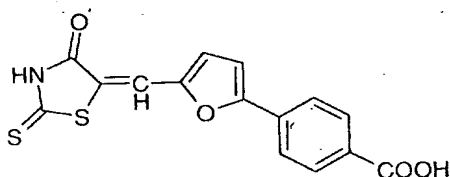
35

Composé 3 :Composé 4 :

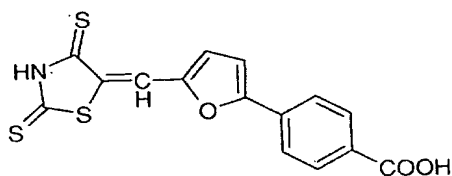
5

Composé 5 :

10

Composé 6 :

15

Composé 7 :

20

A la connaissance du demandeur, aucun document de l'art antérieur ne décrit ni ne suggère que les composés hétérocycliques de formule (I) ou un de leurs sels aient la propriété d'induire et/ou de stimuler la croissance des cheveux et/ou de freiner leur chute, ni que ces composés peuvent être utilisés par voie topique pour augmenter la densité des cheveux.

25

Les composés de formule (I) ou leurs sels sont connus en tant que tels. Ils peuvent être fabriqués de façon connue comme décrite dans le document WO01/066541. Les composés de formule (I) sont solides à température ambiante.

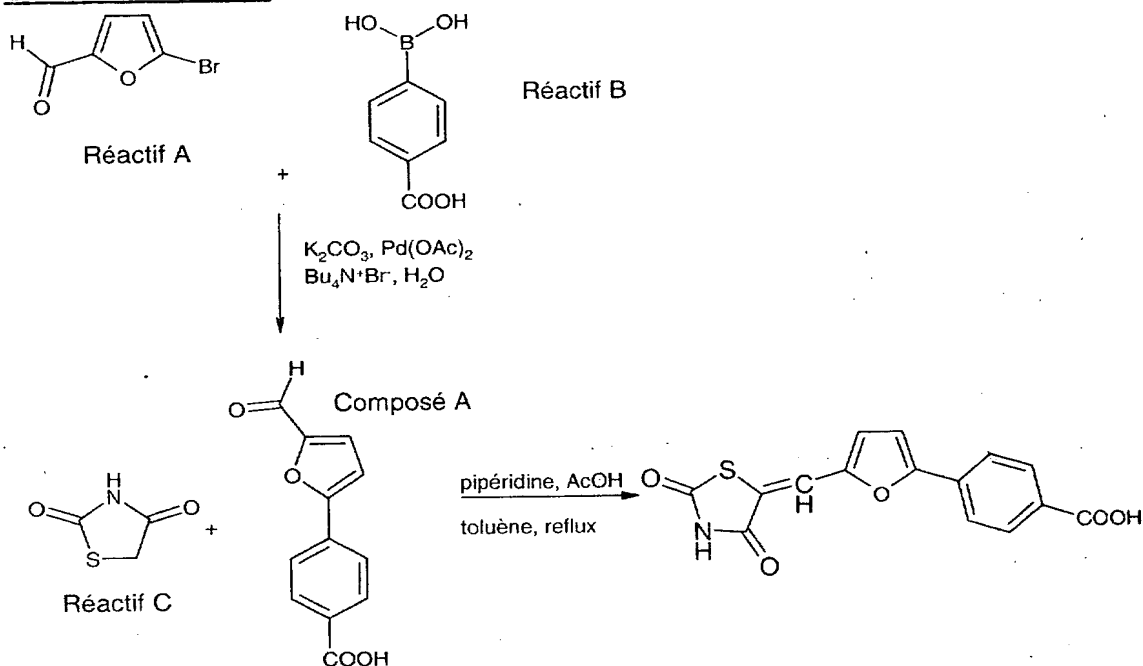
A titre d'exemple, on donne ci-après le schéma réactionnel des composés 1, 3 et 4.

Composé 1

Préparation du 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoic acid

5

Schéma réactionnel



Mode Opératoire

10

Etape 1

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système réfrigérant, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 1,99 g (6,16 mmol) de bromure de tétrabutylammonium dans 100 ml d'eau, puis on introduit 1,12 g (6,7 mmol) d'acide 4-carboxyphénylboronique (réactif B), 1,08 g (6,16 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde (réactif A), 30 mg (2 mol %) d'acétate de palladium et 2,12 g (15,4 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante (20-25°C) pendant 12 heures. Le mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 fois avec 50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH-1-2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 35%. Le solide beige-jaune formé (composé A) est filtré puis rincé avec de l'eau (3 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 1,2 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel est de 90%.

15

20

Etape 2

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,38 g (3,25 mmol) de thiazolidin-2,4-dione dans 20 ml de toluène, puis on introduit 0,7 g (3,25 mmol) de solide beige-jaune précédemment formé (composé A). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Il se forme un solide jaune qui est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml). Le produit est alors séché sous vide en présence de 0,85 g pentoxyde de phosphore. Le rendement brut réactionnel est de 78%.

25

30

Analyse

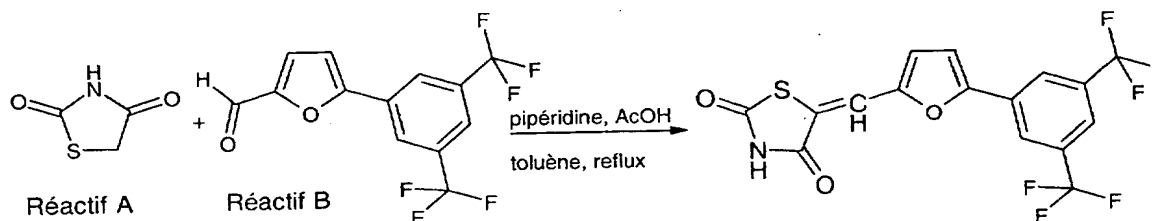
Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

35

Composé 3

Préparation du 5-((5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furyl)-méthylène-1,3-thiazolidine-2,4-dione

5

Schéma réactionnel

10

Mode Opératoire

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,38 g, (3,25 mmol) de thiazolidin-2,4-dione (réactif A) dans 20 ml de toluène, puis on introduit 1 g (3,25 mmol) de 5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furaldéhyde (réactif B). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique (AcOH) et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Un solide jaune s'est formé lors de la réaction. Il est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 0,86 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel est de 65%.

15

20

Analyse

- *Spectrométrie de Masse* : L'ion quasi-moléculaire (M-H)⁻ de la molécule attendue, C₁₆H₇F₆NO₃S, est principalement détecté.

25

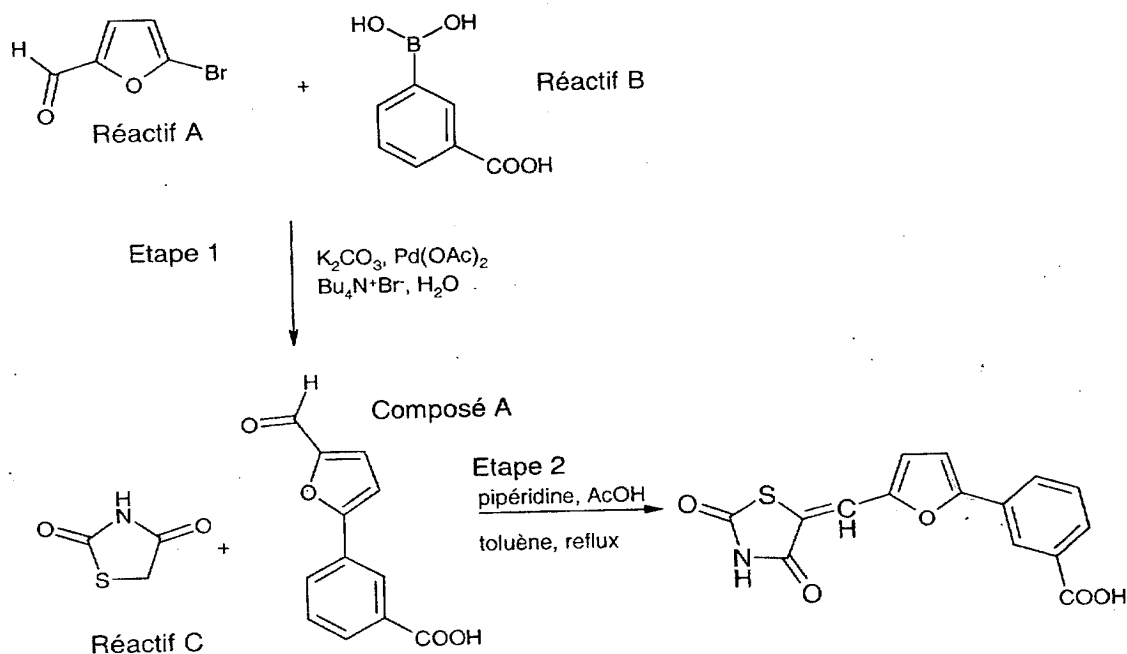
Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

Composé 4

Préparation du 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoic acid

Schéma réactionnel

5

Mode OpératoireEtape 1

- 10 Dans un balon tricol de 50 ml muni d'un système réfrigérant, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 1,99 g (6,16 mmol) de bromure de tétrabutylamonium dans 100 ml d'eau, puis on introduit 1,12 g (6,7 mmol) d'acide 3-carboxyphénylboronique (réactif B), 1,08 g (6,16 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde (réactif A), 30 mg (2 mol %) d'acétate de palladium et 2,12 g (15,4 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante (20-25°C) pendant 12 heures. Le
- 15 mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 fois avec 50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH-1-2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique : 35%. Le solide beige-rosé formé (composé A) est filtré puis rincé avec de l'eau (3 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 1,1 g de pentoxyde de phosphore. Le
- 20 rendement réactionnel obtenu est de 82%.

Etape 2

- 25 Dans un balon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,542 g (4,62 mmol) de thiazolidin-2,4-dione dans 20 ml de toluène, puis on introduit 1 g (4,62 mmol) du solide beige-rosé précédemment formé (composé A). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique (AcOH) et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. On observe la formation d'un solide jaune qui est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml). Le solide est ensuite dispersé dans 100 ml d'eau. On ajoute alors une
- 30 solution aqueuse de soude 2N jusqu'à dissolution totale du produit puis on acidifie jusqu'à un pH de 1-2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le solide marron formé est filtré puis lavé avec de l'eau (2 fois avec 50 ml) et séché sous vide en présence de 0,86 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement est de 63%.

Analyse

Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

5 La quantité efficace d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir augmenter la densité des cheveux). L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé, de la personne à laquelle on l'applique, et du
10 temps de cette application.

Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents ingrédients de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un de ses sels peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 5% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-2} % à 2% du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

20 La composition de l'invention peut être à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique. Aussi, la composition doit contenir un milieu physiologiquement acceptable non toxique et susceptible d'être appliqué sur la peau, les phanères ou les lèvres d'êtres humains. Par
25 "cosmétique", on entend au sens de l'invention une composition d'aspect, d'odeur et de toucher agréables.

Le composé de formule (I) salifié ou non peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée à traiter).

30 Selon l'invention, le composé de formule (I) ou l'un de ses sels peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour par exemple de 5 à 10 mg/j.

35 Une composition préférée de l'invention est une composition à usage cosmétique et en particulier d'application topique sur la peau, et plus spécialement sur le cuir chevelu.

Aussi, l'invention a encore pour objet une composition de soin capillaire à application topique contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ces sels, tel que décrit
40 précédemment.

Cette composition peut se présenter sous toutes formes galéniques connues et adaptées au mode d'utilisation.

45 Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique ou d'une suspension huileuse, d'une émulsion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide ou semi-liquide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion solide (H/E) ou (E/H), d'un gel aqueux,
50 hydro-alcoolique ou huileux plus ou moins fluide ou solide, d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, d'onguent, pommade, baume, patch,
55 tampon imbibé.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

- 5 En particulier la composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampoing ou d'un après-shampoing capillaire en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en
- 10 forme de la coiffure (laque, produit pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.
- 15 Pour une composition à usage par injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse. Pour un usage par voie orale, la composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables ou de comprimés.
- 20 Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampoing ou d'après-shampoing capillaire.
- 25 Les quantités des différents constituants de la composition selon l'invention sont ceux généralement utilisés dans les domaines considérés. En outre, ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.
- 30 Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 2 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. La phase aqueuse est ajustée en fonction de la teneur en phase grasse et en composé(s) (I) ainsi que de celle des éventuels ingrédients additionnels, pour obtenir 100% en poids. En pratique, la phase aqueuse représente de 5 à 99,9 %.
- 35 La phase grasse peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou triphasique.
- 40 La phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits "pâteux" ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.
- 45 La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en C_1 à C_8 tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.
- 50 Les émulsifiants et co-émulsifiants utilisés pour l'obtention d'une composition sous forme d'émulsion sont ceux généralement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Leur nature est, en outre, fonction du sens de l'émulsion. En pratique, l'émulsifiant et éventuellement le co-émulsifiant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,1 % à 30 % en poids, de préférence de 0,5 à 20 % en poids et mieux de 1 à 8%. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules
- 55 lipidiques et notamment des liposomes.

Lorsque la composition est sous forme d'une solution ou d'un gel, huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

- 5 Avantageusement, la composition est une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5 à 99,9 % et mieux de 8 à 80 %.

- 10 La composition de l'invention peut comprendre, en outre, d'autres ingrédients usuellement utilisés dans les domaines concernés, choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les particules solides du type charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les agents bloqueurs d'U.V. comme les filtres solaires, les actifs
- 15 cosmétiques et pharmaceutiques, leurs mélanges. Ces additifs peuvent être présents dans la composition selon les quantités généralement utilisées dans le domaine cosmétique et dermatologique et notamment à raison de 0,01 à 50% du poids total de la composition et mieux de 0,1 à 20% et par exemple de 0,1 à 10 %.

- 20 Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir les éventuels additifs complémentaires et/ou leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, à savoir l'inhibition spécifique de la 15-PGDH notamment ou l'augmentation de la densité capillaire, ne soient pas ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

- 25 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles d'origine minérale (huile de vaseline, isoparaffine hydrogénée), les huiles d'origine végétale (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol, d'abricot, alcool ou acide gras), les huiles d'origine animale (pérhydrosqualène), les huiles de synthèse (ester d'acide gras,
- 30 huile de Purcellin), les huiles siliconées (polydiméthylsiloxane linéaire ou cyclique, phényltriméthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Comme cires, on peut citer les cires siliconées, les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine, de polyéthylène.

- 35 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl diméthiconecopolyol (avec alkyle ≥ 8) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconecopolyols et leurs mélanges pour une émulsion H/E.

- 40 Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants
- 45 lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les Bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice traitée hydrophobe, l'éthylcellulose, leurs mélanges.

- 50 La composition peut contenir un autre actif que les composés de formule (I) qui peuvent être hydrophiles et choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux (ceux d'Iridacées ou de soja) et les hydroxy-acides ; ou lipophiles et choisi parmi le rétinol (vitamine A) et ses dérivés notamment ester (palmitate de rétinol), le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés
- 55 notamment ester (acétate de tocophérol), les acides gras essentiels, les céramides, les

huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides comme la lécithine.

- 5 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on peut associer au composé de formule (I) ou un de ses sels d'autres composés favorisant la repousse et/ou limitant la chute des cheveux. Ces composés additionnels sont notamment choisis parmi les inhibiteurs de lipoxygénase tels que décrits dans EP 0648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 0845700, les prostaglandines et leurs dérivés notamment ceux décrits dans WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 10 96-134242, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891 et EP 1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268.
- 15 Comme autres agents additionnels favorisant la pousse du cheveu pouvant être présents dans la composition selon l'invention, on peut citer les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-microbiens et antifongiques, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, seuls ou en mélange.
- 20 Les vasodilatateurs utilisables sont notamment les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil et les composés décrits dans les brevets US 3 382247, 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5 466694, 5 438058, 4 973474, la cromakalim, le nicorandil et le diaxozide, seuls ou en association.
- 25 Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens de 5 α -réductase comme le finastéride ainsi que les composés décrits dans US 5 516779, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide et les composés décrits dans les brevets US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.
- 30 Les composés anti-microbiens peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, le kétoconazole, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitiol, la mipirocine, les tétracyclines, notamment l'érythromycine et les composés décrits dans EP 0680745, le chlorhydrate de clinycline, le peroxyde de benzoyle ou de benzyle et la minocycline.
- 35 Les anti-inflammatoires peuvent être choisis parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens comme les glucocorticoïdes, les corticostéroïdes (par exemple : l'hydrocortisone) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide glycyrrhétinique et l' α -bisabolol, la benzydamine, l'acide salicylique et les composés décrits dans EP 0770399, WO 94/06434 et FR 2268523.
- 40 Les rétinoïdes peuvent être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine et le tazarotène.
- 45 Comme autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des cheveux utilisables en associations avec le composé de formule (I), on peut citer l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosacchariques, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et
- 55 analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs

de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les hydroxy-acides, les benzophénones et l'hydantoïne, l'acide rétinoïque ; les vitamines comme la vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol ; les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans US 5 529769, US 5 468888, US 5 631282 ; les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ; les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthriinoïdes ; les antifongiques, en particulier l'octopirox et les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels ; les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle ; les agents antagonistes de calcium, comme la cinnarizine, le diltiazem, la nimodipine, le vérapamil et la nifédipine ; les hormones telles que l'estriol ou ses analogues, la thyroxine et ses sels, la progestérone ; les agents antiandrogènes tels que l'oxandolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol et la flutamide et leurs mélanges.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprendra au moins un inhibiteur de la 15PGDH tel que défini précédemment et au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine comme par exemple les prostaglandines de la série 2 dont notamment PGF2- α et PGE2 sous forme salines ou esters (exemple les isopropyl esters), leurs dérivés comme le 16,16 diméthyl PGE2, le 17 phényl PGE2, le 16,16 diméthyl PGF2- α , le 17 phényl PGF2- α . les prostaglandines de la série 1 comme le 11 déoxy prostaglandine E1, le 1 déoxy prostaglandine E1 sous forme saline ou ester, leurs analogues notamment le latanoprost, le travoprost, le fluprostenol, le cloprosténol, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, leurs sels ou leurs esters.

De manière préférée, la composition contient au moins un agonistes non prostanoïque des récepteurs EP2 et/ou EP4 notamment tel que décrit dans EP 1175892.

On peut également envisager que la composition comprenant au moins le composé de formule (I) salifié ou non, soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans le document WO 94/22468. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

La composition selon l'invention peut être appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et éventuellement laissée en contact plusieurs heures et éventuellement rincée.

On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'un composé de formule (I) salifié ou non, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, destiné à stimuler la croissance des cheveux d'être humain et/ou freiner leur chute, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

Ce procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré. En outre, il peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois.

5 Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, on applique sur les zones à traiter du cuir chevelu entre 5 et 500 μ l d'une solution ou composition telle que définie précédemment, comprenant entre 0,001% et 5 % d'inhibiteur de 15-PGDH.

10 On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples de réalisation de l'invention qui ne sauraient limiter en aucune façon sa portée.

Exemple 1 : mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de formule (I).

15 1°) Test sur 15-PGDH

L'enzyme 15-PGDH est obtenue comme décrit dans la demande FR-A-02/05067 déposée au nom de L'Oréal, en suspension dans un milieu adapté à une concentration de 0,3 mg/ml puis bloquée à -80°C . Pour les besoins du test, cette suspension est

20 décongelée et stockée dans de la glace.

Par ailleurs on prépare un tampon Tris 100 mM, pH = 7,4, contenant 0,1 mM de dithiothreitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de β -NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 50 μ M de Prostaglandine E_2 (P4172, Sigma-

25 Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C , dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm, sont introduits 0,965 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,035 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une augmentation de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est

30 relevée.

35 Les valeurs essais (contenant les composés (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50 % de l'activité enzymatique de 15-PGDH, notée IC_{50} dh.

40 2°) Test sur PGFS.

L'enzyme PGF synthase est obtenue comme décrit dans le document FR-A-02/05067, à la concentration de 0,5 mg/ml, en suspension dans un milieu approprié, et bloquée à -80°C . Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans la

45 glace.

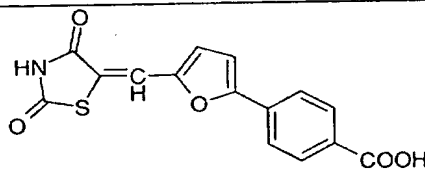
Par ailleurs, on prépare dans un flacon brun (abri de la lumière) un tampon Tris 100, mM, pH = 6,5 contenant 20 μ M de 9,10 phénanthrène quinone* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) et 100 μ M de β -NADPH (N1630, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

50 * Une solution mère titrant 1 mM est préparée dans de l'éthanol absolu, portée à 40°C ; le flacon est placé dans une cuve à ultrason pour faciliter la solubilisation du produit.

55 Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C , dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,950 ml de ce

tampon (préalablement porté à 37°C). 0,05 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une baisse de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

- 5 Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)), les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe l'activité enzymatique de PGFS de 50%, notée IC_{50fs} .

composé	structure	Inhibition de 15-PGDH $IC_{50dh}(\mu M)$	Inhibition de PGFs $IC_{50fs}(\mu M)$
1		0,3	4

- 10 Il ressort de ce tableau que le rapport IC_{50fs}/IC_{50dh} est supérieur à 13. Le composé 1 a donc bien une activité inhibitrice sélective vis-à-vis de 15-PGDH par rapport à PGFS.

- 15 Les compositions ci-après sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

EXEMPLE 2 : Lotion capillaire

- 20
- Composé 1 0,80 g
 - Propylène glycol 10,00 g
 - Alcool isopropylique qsp 100,00 g

- 25 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre. Cette lotion permet de diminuer la chute des cheveux et favoriser leur repousse.

EXEMPLE 3 : Lotion capillaire

- 30
- Composé 2 1,00 g
 - Propylène glycol 30,00 g
 - Alcool éthylique 40,00 g
 - Eau qsp 100,00 g

- 35 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

EXEMPLE 4 : Lotion capillaire

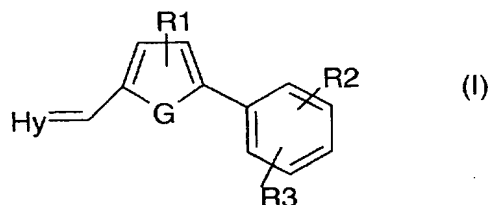
- 40
- Composé 1 1 g
 - Alcool éthylique 40,00 g
 - NaOH qsp (*)
 - Eau qsp 100,00 g
- 45

(*) quantité suffisante pour neutraliser la fonction acide portée par noyau phényle (R_1)

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,

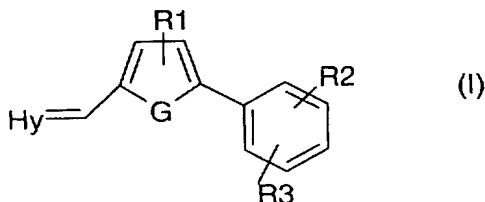


dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux des êtres humains et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

2. Utilisation cosmétique d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,

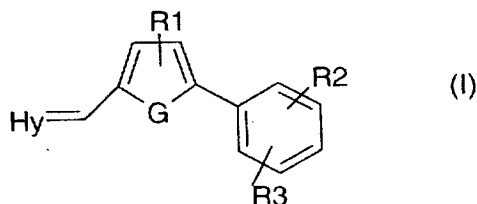


dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR,

- CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique.

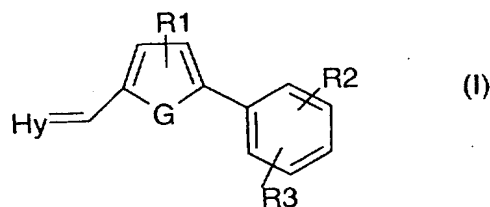
3. Utilisation d'au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,



- dans laquelle :
- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCNR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique.

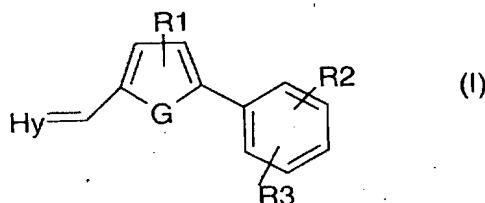
- 5 4. Utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels



dans laquelle :

- 10 - Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 15 - G représente O, S, NH ;
- 20 - R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- 30 comme inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase.

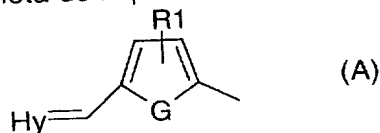
- 35 5. Utilisation d'au moins un composé hétéro-cyclique de formule (I) ou de l'un de ses sels



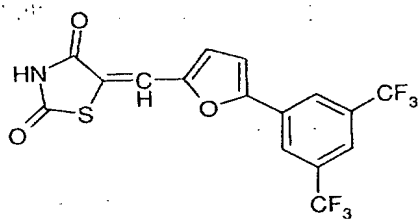
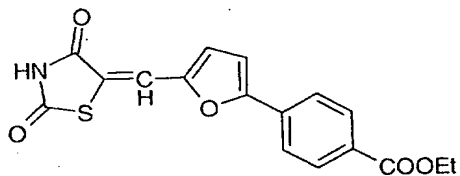
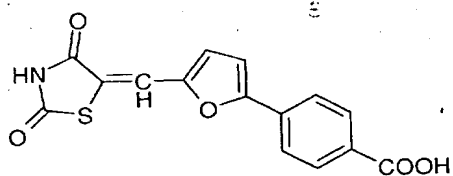
dans laquelle :

- 40 - Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires

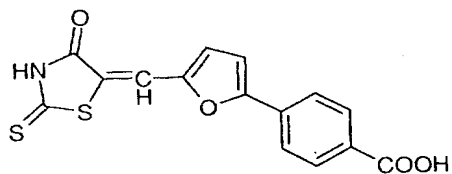
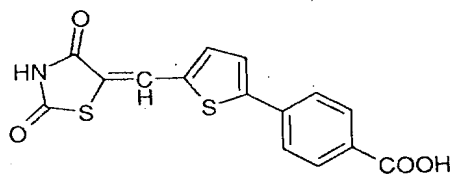
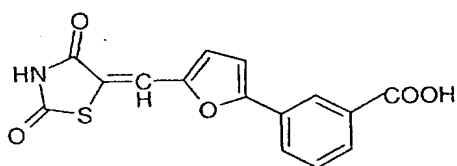
- ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C_1-C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R , R' , R'' et R''' , identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O , S , NH ;
- R_1 , R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR_0 , SR_0 , NR_0R_0' , COR_0 , CSR_0 , $NR_0CONR_0'R_0''$, $C(=NR_0)R_0'$, $C(=NR_0)NR_0'R_0''$, $NR_0C(=NR_0')NR_0''R_0'''$, $OCOR_0$, $COSR_0$, $SCOR_0$, $CSNR_0R_0'$, NR_0CSR_0' , $NR_0CSNR_0'R_0''$, $COOR_0$, $CONR_0R_0'$, CF_3 , CN , NR_0COR_0' , SO_2R_0' , $SO_2NR_0R_0'$, $NR_0SO_2R_0'$, un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C_1-C_{20} , au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R_0 , R_0' , R_0'' et R_0''' , identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- pour la fabrication d'une composition capillaire d'être humain, destinée à traiter les désordres liés à la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase.
6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ou les hétéroatomes de Hy sont choisis parmi O , N , S .
7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_2 et R_3 sont en position para ou méta de la partie A suivante :



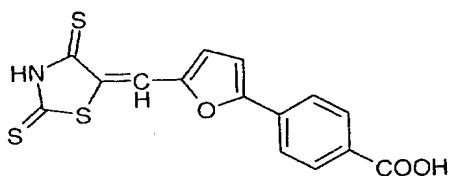
8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène.
9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'un au moins des R_2 et R_3 représentent CF_3 ou $COOR_0$ avec R_0 valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C_1-C_{20} et mieux en C_1-C_{10} .
10. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que $COOR_0$ représente $COOH$ ou $COOCH_2-CH_3$.
11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R_2 représente $COOH$ et R_3 représente H ; R_2 représente $COOCH_2-CH_3$ et R_3 représente H ; ou R_2 et R_3 représentent CF_3 .
12. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de formule (I) comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle.
13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé de formule (I) comprend un cycle thiazolidine-dione.
14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé est choisi parmi :



5



10



15

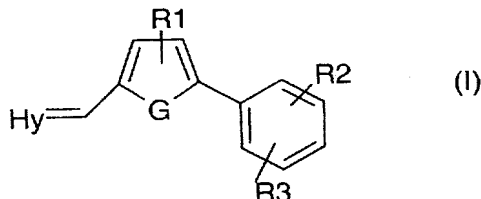
15. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N' -tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène di-amine, tris-hydroxyméthyl aminométhane, les hydroxydes et les carbonates.

20

16. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 5%, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

5 17. Utilisation selon l'une des revendications 2 à 16, caractérisée en ce que la composition est une composition à application topique.

10 18. Composition de soin capillaire à application topique, contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins composé hétérocyclique de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle :

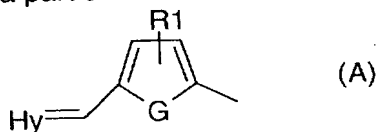
15 - Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'',
 20 NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un
 25 radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;

- G représente O, S, NH ;

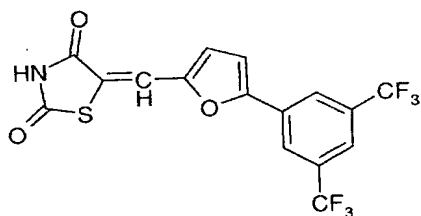
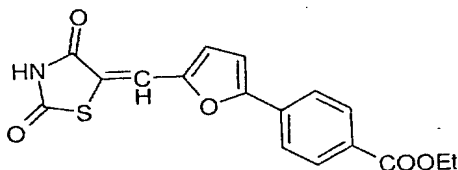
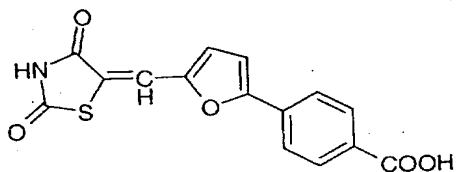
30 - R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux
 35 alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué.

40 19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que le ou les hétéroatomes de Hy sont choisis parmi O, N, S.

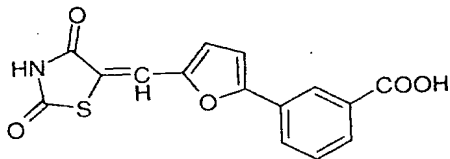
20. Composition selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que R₂ et R₃ sont en position para ou méta de la partie A suivante :

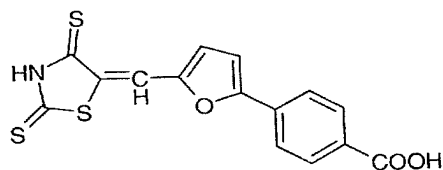
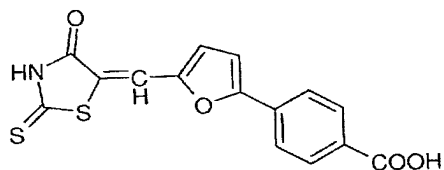
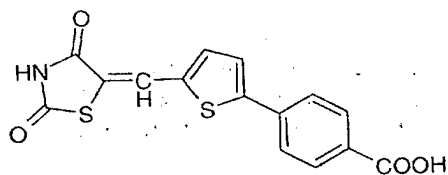


21. Composition selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisée en ce que R_1 et représente un atome d'hydrogène.
- 5 22. Composition selon l'une des revendications 18 à 21, caractérisée en ce que l'un au moins des R_2 et R_3 représentent CF_3 ou $COOR_0$ avec R_0 valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C_1-C_{20} et mieux en C_1-C_{10} .
- 10 23. Composition selon l'une des revendications 18 à 22, caractérisée en ce que $COOR_0$ représente $COOH$ ou $COOCH_2-CH_3$.
24. Composition selon l'une des revendications 18 à 23, caractérisée en ce que R_2 représente $COOH$ et R_3 représente H ; R_2 représente $COOCH_2-CH_3$ et R_3 représente H ; ou R_2 et R_3 représentent CF_3 .
- 15 25. Composition selon l'une des revendications 18 à 24, caractérisée en ce que le composé de formule (I) comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle.
- 20 26. Composition selon l'une des revendications 18 à 25, caractérisée en ce que le composé de formule (I) comprend un cycle 1,3-thiazolidine-2,4-dione.
27. Composition selon l'une des revendications 18 à 26, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :



30





5

28. Composition selon l'une des revendications 18 à 27, caractérisée en ce que le sel de composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium, de potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, de N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxypropyl-2) éthylène di-amine, tris-hydroxyméthyl aminométhane, les hydroxydes, les carbonates.
29. Composition selon l'une des revendications 18 à 28, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 5%, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.
30. Composition selon l'une des revendications 18 à 29, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crème ou de lotion de soin capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing.
31. Composition selon l'une des revendications 18 à 30, caractérisée en ce que la composition est sous forme de solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique.
32. Composition selon l'une des revendications 18 à 31, caractérisée en ce qu'elle contient d'autres ingrédients choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les agents bloqueurs d'U.V., les actifs cosmétiques et pharmaceutiques, leurs mélanges.
33. Composition selon l'une des revendications 18 à 32, caractérisée en ce qu'elle contient des composés additionnels favorisant la repousse et/ou limitant la chute des cheveux comme l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, les agonistes de canaux potassium, les inhibiteurs de lipoxygénase, les inhibiteurs de bradykinine, les prostaglandines et leurs dérivés, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines, les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-

5 microbiens, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, le chlorure de benzalkonium, le
chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les
dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile
de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les
10 activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de
glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides
hexosaccharidiques ou acyl-hexosacchariques, les éthylènes aryl substitués, les
amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les
antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les
15 agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les
promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs
d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les vitamines, les hydroxy-acides, les benzophénones,
l'hydantoïne, l'octopirox, l'acide rétinoïque, les agents antiprurigineux, les
antiparasitaires, les antifongiques, les esters d'acide nicotinique, les agents
20 antagonistes de calcium, les hormones, les triterpènes, les agents antiandrogènes, les
inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5- α -réductases, leurs mélanges.

20 34. Composition selon l'une des revendications 18 à 33, caractérisée en ce qu'elle
contient, en outre, un autre actif choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine,
les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et dérivés de sucre, les
extraits végétaux, les dérivés du rétinol ou du tocophérol, les acides gras essentiels,
les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique ou ses dérivés comme le n-
octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides et les phospholipides.

25 35. Procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, caractérisé
par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une
composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 18
à 34, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et
30 éventuellement à rincer.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA02281/BN/CL	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212018	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé hétérocyclique ou de l'un de ses sels pour stimuler ou induire la pousse des cheveux et/ou freiner leur chute			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'ORÉAL 14, rue Royale 75008 PARIS France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BOULLE	
Prénoms		Christophe	
Adresse	Rue	22, rue Gambetta	
	Code postal et ville	LAGNY	77400
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ROZOT	
Prénoms		Roger	
Adresse	Rue	12, Allée du Noyer	
	Code postal et ville	77400	LAGNY/MARNE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DALKO	
Prénoms		Maria	
Adresse	Rue	16, Résidence du Château de Courcelles	
	Code postal et ville	91190	GIF S/YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 18 Novembre 2002 Catherine LHOSTE			